

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend
Direktor: Prof. Dr. E. S. Bücherl

**VERGLEICHENDE STUDIEN AN MENSCHLICHEN
LYMPHOCYTEN UND HERZMUSKELZELLEN
UNTER VERWENDUNG DES
CYTOTOXICITÄTSTESTES UND HANDELSÜBLICHER
ANTI - HL - A - SEREN**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Gottfried Klamroth
aus Berlin

1972

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
und Poliklinik

der Freien Universität Berlin

im Klinikum Westend

Direktor: Prof. Dr. E. S. Bücherl

**VERGLEICHENDE STUDIEN AN MENSCHLICHEN
LYMPHOCYTEN UND HERZMUSKELZELLEN
UNTER VERWENDUNG DES
CYTOTOXICITÄTSTESTES UND HANDELSÜBLICHER
ANTI - HL - A - SEREN**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Gottfried Klamroth

aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Hilde G ö t z

Korreierent: Professor Dr. med. Immo H o p p e

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am 6. 9. 72

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung.....	5
Hauptteil	
I Versuchsanordnung, Untersuchungs- gut, Methodik.....	8
II Ergebnisse.....	16
III Diskussion.....	36
Zusammenfassung.....	50
Literaturverzeichnis.....	51



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E i n l e i t u n g

Bisherige Studien am System der H-Antigene des Menschen (HL-A) haben es wahrscheinlich gemacht, daß diese lymphocytären Membranantigene auch an den Membranen der Parenchymzellen eines entsprechenden Individuums nachweisbar sind. Diese Feststellung entspricht einem Analogieschluß auf dem Boden experimenteller, immunserologischer Erfahrungen an Lymphocyten und Organ h o m o g e n a t e n (3, 7, 9, 19, 21, 22), aber auch der klinischen Beobachtungstatsache, daß Spenderorgane bei einem gut übereinstimmenden Spender-Empfänger-HL-A-System bessere Überlebenschancen haben als bei einem mismatch des Lymphocyten-Testergebnisses (1, 6, 8, 9, 10, 12, 20, 28).

Exakte vergleichende Untersuchungen an Z e l l e n, etwa Lymphocyten und intakten Gewebezellen, wurden bislang nur ganz vereinzelt vorgenommen (11), wenn man von den vergleichenden Untersuchungen an Lymphocyten und Thrombocyten absieht (4, 15, 24, 25). Das liegt zum Teil daran, daß die Isolierung von Parenchymzellen und der Nachweis spezifischer H-Antigene mit gewissen technischen Schwierigkeiten verbunden sind. Immerhin ergaben diese Befunde eher die Möglichkeit einer Diskrepanz zwischen den HL-Antigenen der Lymphocyten und den H-Antigenen der Gewebezellen gleicher Individuen. Erfahrungsberichte der jüngsten Vergangenheit haben darüber hinaus die Hypothese erschüttert, daß Allotransplantate von Spendern mit einem HL-A-System, das mit demjenigen des Empfängers weitgehend übereinstimmt, eine weitaus günsti-

gere Überlebenschance besäßen, als solche mit einem nicht übereinstimmenden (mismatched) HL-A-System. So hat TERASAKI et al. (29) an einem Krankengut von 1000 Nieren-Spender-Empfänger-Paaren und einer Beobachtungszeit von sechs Jahren feststellen müssen, daß durchaus keine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer guten HL-A-Konstellation und der Überlebensdauer eines Allotransplantates bestehen muß. In ähnlicher Weise stellten HAMBURGER et al. (13) fest, daß die klinisch faßbare Überlebensdauer von Allotransplantaten nicht in jedem Fall abhängig ist von der Differenz von Histocompatibilitätsantigenen zwischen Spender- und Empfänger-Leukocyten.

Zugegebenermaßen beinhalten solche Berichte über ein klinisches Erfahrungsgut nicht immer alle Faktoren, die eine Abstoßungsreaktion oder aber die bessere Überlebensdauer bewirkt haben; das heißt, daß in solchen Angaben nicht nur immunologische Reaktionen, sondern jede Art von Komplikation post transplantationem inbegriffen ist, ungeachtet der HL-A-Konstellation.

Diese kurz dargelegten Probleme sind unseres Erachtens zu lösen durch die systematische, vergleichende Typisierung von individualgleichen Lymphocyten und Parenchymzellen der verschiedenen Organe.

In nachfolgender Studie wurde eine solche vergleichende Analysenreihe an Lymphocyten und Herzmuskelzellen und in einzelnen Fällen gleichzeitig an Lungenalveolardeckepithelien

und in einem Fall an Leberparenchymzellen vorgenommen. Dabei wurde beabsichtigt, für die Allotransplantation von Herzen, die in den letzten Monaten mit einiger Zurückhaltung praktiziert wurde, möglicherweise für die Zukunft eine sicherere Voraussetzung zu schaffen.

In Analogie zu den Untersuchungen von DE PLANQUE (11) wurde für die nachfolgenden Untersuchungen der Cytotoxizitätstest für die Nachweisreaktion von HL-A sowie von H-Gewebsantigenen angewandt.

Hauptteil

I) Versuchsanordnung, Untersuchungsgut, Methodik

1) Versuchsanordnung

Lymphocyten und Gewebezellen wurden von ein und demselben Individuum mit dem Cytotoxizitätstest unter Verwendung des jeweils gleichen Satzes von cytotoxischen Anti-HL-A-Seren getestet. Dabei wurde für die Bestimmung der H-Antigene an den Gewebezellen eine geringfügige Modifikation der Methode gewählt.

Die Ergebnisse wurden dahingehend verglichen, inwieweit HL-Antigene in Zahl und Relation an Lymphocyten und Gewebezellen übereinstimmen oder eine Diskrepanz aufweisen.

2) Untersuchungsgut

Es wurden Lymphocyten, Herzmuskelzellen und in Einzelfällen zusätzlich Lungenalveolarepithelzellen sowie Leberparenchymzellen von insgesamt 11 Patienten untersucht. (Tab. 1)

In einer Reihe von Vorversuchen wurde die Aufbereitungstechnik der Organzellen geprüft und auf eine optimale Methode abgestimmt.

3) Methodik

Gewinnung und Aufbereitung der Gewebe

Es handelte sich vorwiegend um Herzzellen. Diese wurden intra operationem in Fällen verschiedener Herzerkrankungen (siehe Tab. 1) gewonnen. Es handelte sich

Pat.	Diagnose	Operation	Untersuchtes Material			
			Lympo	Herz	Lunge	Leber
1 K. D.	Aortenstenose	Klappenersatz	+	+	-	-
2 M. K.	Vorhofseptumdefekt + Mitralstenose	Korrektur	+	+	-	-
3 B. E.	Mitralstenose	Sprengung	+	+	+	-
4 P. R.	Aortenisthmusstenose	Korrektur	+	-	+	-
5 W. P.	Coronarstenose	Vinebergsche Operation	+	+	-	-
6 A. S.	Coronarstenose	Vinebergsche Operation	+	+	-	-
7 D. S.	Mitralstenose	Sprengung	+	+	-	-
8 A. G.	Fallot III	Totalkorrektur	+	+	-	-
9 B. W.	Fallot IV	Totalkorrektur	+	+	-	-
10 S. M.	Fallot IV	Totalkorrektur	+	+	-	-
11 F. H.	Partieller AV-Kanal	Korrektur	+	+	+	+

Tab. 1
Übersicht über Patienten, Diagnosen, Art der Operationen sowie Untersuchungsgut, welche der vorliegenden Arbeit zugrunde lagen. Vergleiche Seite 4

zumeist um Excisionsmaterial aus dem rechten Herzohr. Die Gewinnung von Lungenepithelzellen erfolgte durch Excision aus dem rechten Mittellappen nach Eröffnung der mediastinalen Pleura.

Leberparenchymzellen wurden durch Blindpunktion gewonnen, die intra operationem mit der Menghini-Nadel vom Thorax aus durch das Diaphragma hindurch ausgeführt wurde.

Das gewonnene Excisions- oder Biopsiematerial wurde für die Zeit des Transports (Operationssaal - Labor) in physiologischer Kochsalzlösung gehalten und unverzüglich weiter aufbereitet.

Vorversuche

In Anlehnung an Einzelangaben der einschlägigen Literatur wurde zunächst folgendermaßen vorgegangen:

Zupfung des Präparates

Spülung unter fließendem Wasser unter Verwendung eines Gaze-Siebs

Pressung der Gewebebröckel durch eine Embryonenpresse

Mischung des Zellfiltrates mit 0,25 %iger Trypsinlösung in PBS (siehe unten)

Schütteln dieser Präparation auf Schüttelmaschine (ca. 7 min)

Zentrifugieren (5 min/7000 Upm)

Abhebern des Überstandes

Neuerliches Schütteln des Zellsediments mit obiger Trypsinlösung und Wiederholung des Gesamtvorganges

Letztes Sediment in physiologischer Kochsalzlösung suspendieren (ca. 10^4 - 10^6 Zellen/ml)

Verwendung dieser Suspension für Cytotoxizitätstest

Auf Grund einer Reihe von Voruntersuchungen mit dem so aufbereiteten Zellmaterial mußte festgestellt werden, daß die Beurteilung der Zellen nach Zugabe des Anti-HL-A-Serums und Trypanblaus außerordentlich schwer ge-

lang. Die Zellen waren offensichtlich durch die Trypsinbehandlung - und zwar bereits nach der ersten Aufbereitung - weitgehend zerstört worden, so daß diese Methode für die vorliegenden Untersuchungen verlassen wurde. Für alle untersuchten Gewebezellen erwies sich dagegen die folgende Technik als zuverlässig:

- Abschaben der Op-Präparate mit einem Skalpell
- Gewebebrei von bindegewebigen Elementen befreien
- Herstellen einer Zellsuspension von 10^4 bis 10^6 Zellen/ml in physiologischer Kochsalzlösung
- Verwendung dieser Zellsuspension zur Typisierung

Das galt sowohl für die Aufbereitung der Herzmuskelzellen als auch für die der Lungenepithelien sowie schließlich für die Aufbereitung des Leberbiopsiepräparates. Mit diesen Zellsuspensionen wurde nunmehr in gleicher Weise weiterverfahren wie mit den aufbereiteten Humanlymphocyten.

Aufbereitung der Lymphocyten

- a) Etwa 10 ml venösen Blutes in ein Röhrchen mit ca. 10 Glasperlen füllen und 15 bis 20 min von Hand schütteln (Defibrinieren des Blutes).
- b) Sedimentation der Erythrocyten: in silikonisierten Röhrchen zu 10 ml defibrinisierten Bluts 2,5 ml Dextran 5 %ig hinzusetzen. 30 min im Brutschrank stehenlassen.
- c) Entfernung der Granulocyten: 3 ml des Überstandes aus b) auf 200 mg Baumwolle geben, die sich in einer 10 ml Einmalspritze befinden. Anschließend inkubieren bei 37°C für 30 min.
- d) Entfernung der Beimischung an Erythrocyten: Spritze von c) auspressen. 1,5 ml dieses Preßsaftes auf 1 ml 30 %iges Albumin⁺) schichten. Die überschichteten Lösungen zunächst 10 min bei 500 Upm und anschließend 15 min bei 3000 Upm zentrifugieren (Radius der Zentrifuge etwa 15 cm).

⁺) Serumalbumin vom Rind/ Fa. BEHRINGWERKE,
Marburg/ Lahn, D 1085 - 1082

- e) Waschen der weitgehend reinen Lymphocytenfraktion: die graue Grenzschicht zwischen Albumin und Preßsaft (Erythrocyten befinden sich auf dem Boden des Röhrchens) zweimal in HANK's Lösung pH 7,4 waschen und zentrifugieren (5 min bei 3000 Upm).
- f) Versetzen dieser Lösung mit 3 gtt/ml Antierythrocytenserums vom Huhn (Beseitigung restlicher Erythrocyten). 15 min inkubieren, dann zentrifugieren bei 3000 Upm, 15 min lang.
- g) Aus dem Bodensatz von f) eine reaktionsfähige Lymphocyten suspension herstellen durch Zugaben von 3 Tropfen menschlichen Komplements. Am besten eignet sich autologes Serum, das von a) durch Zentrifugieren (5 min mit 3000 Upm) gewonnen wird oder "urämisches" AB-Serum und 3 Tropfen Kaninchen-Komplement (Kaninchen-Serum, das gegen A1-B0 Erythrocytenmischung absorbiert wurde und und tiefgefroren bei - 70°C aufbewahrt wurde). Kein Anti-A-Serum verwenden !

Cytotoxizitätstest

Es wurde im Prinzip die Methode nach NISSMEYER-NIELSEN (14) in der Modifikation nach VAN ROOD (23) angewandt.

Verwendete Materialien:

Microchambers mit passenden Deckgläschen
(F. Coates A/S, Norwegen)

Mikrospritzen

Totalkapazität 25 μ l und 50 μ l

Verteilungsvolumen 0,5 μ l und 1,0 μ l
(Hamilton Company, USA, Calif.)

Umgekehrtes Mikroskop

(STANDARD UPL/ Zeiss Berlin)

Shell Ondina Oel 33

Leukocyten suspension sowie Zellsuspension
wie oben

Anti-H1-A-Seren (siehe Tab. 2). Verwendet wurden:

HL-A 1.0	HL-A 12.0
HL-A 2.0	LC 19
HL-A 3.0	LC 26
HL-A 5.0	
HL-A 8.0	
HL-A 9.0	

(Fa. HYLAND div. Travenol Los Angeles, Calif., USA
Vertrieb durch TRAVENOL INTERNATIONAL GNBH, München)

- I' Charge mit
Verfallsdatum Juli, August 1970
HL-A 1.0 HL-A 2.0 HL-A 3.0
HL-A 8.0 HL-A 9.0
- I Charge mit
Verfallsdatum August, September 1970
HL-A 1.0 HL-A 2.0 HL-A 3.0
HL-A 8.0 HL-A 9.0
- II Charge mit
Verfallsdatum Februar 1973
HL-A 5.0 HL-A 12.0
LC 19 LC 26

Tab. 2
Aufstellung der zur Testung verwendeten Antiseren
der verschiedenen Chargen

2%ige wässrige Trypanblaulösung, verdünnt mit
1,8%iger NaCl-Lösung

Arbeitsgang

5 ml Öl in die Mikrokammer einfließen lassen
Luftblasen beseitigen

Mit der Hamiltonspritze jeweils 1,0 μ l des
einzelnen Antiserums in unterschiedlicher Kon-
zentration in die vorgezeichneten Ringe der
Mikrokammer unter das Öl spritzen (siehe Abb. 1)
Zu jedem Analysensatz jeweils Leerprobe mit physio-
logischer Kochsalzlösung und Zellsuspension mitan-
setzen.

Zu jedem Antiserum 1,0 μ l Lymphocytensuspension
bzw. Gewebezellsuspension geben. Vorsichtige
Rotation zur Mischung

Inkubation bei 37°C 30 min

Vorsichtiges Unterschichten jeder Analyse mit
0,5 l Trypanblaulösung. Nochmaliges Stehenlassen
bei Raumtemperatur 30 min

Bedecken der Mikrokammern mit einem Deckglas und
unverzügliche Auswertung

Dieser Arbeitsgang gilt prinzipiell für die Testung der Zell-
wie der Lymphocytensuspension.

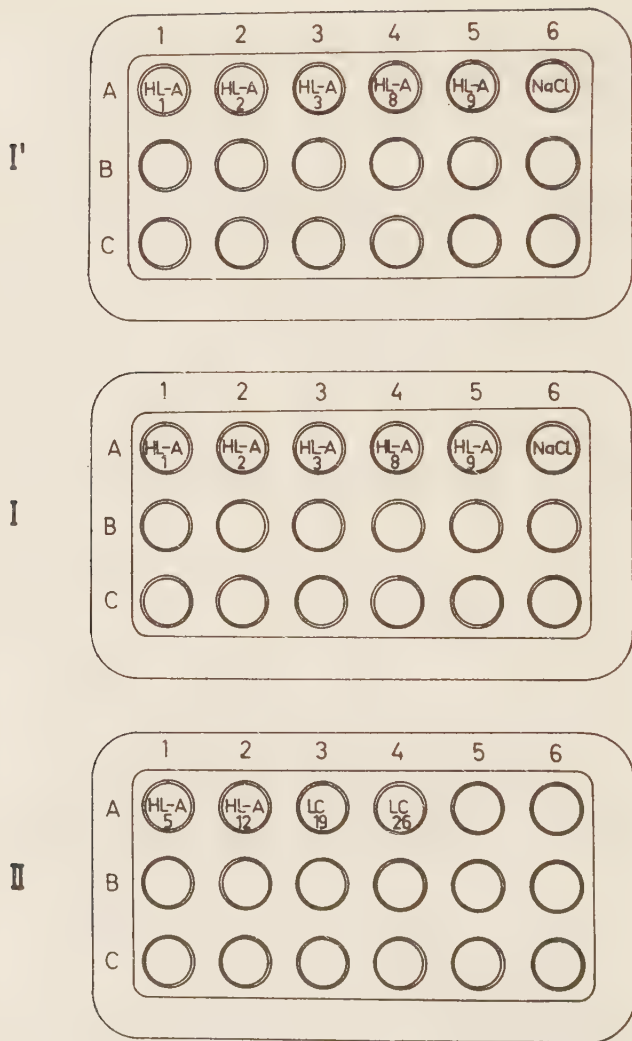


Abb. 1

Versuchsanordnung des Cytotoxizitätstests auf Mikrokammern unter Verwendung oben angeführter HL-A-Antiseren in den Konzentrationen 1:1 (A), 1:2 (B), 1:3 (C) sowie einer NaCl-Probe. Diese Anordnung galt sowohl für die Testung der Lymphocyten als auch der Organzellen.

Auswertung der Teste

Die Auswertung wurde mit dem umgekehrten Mikroskop vorgenommen; Objektiv 10 oder 40, Okular 6 bis 10.

a) Lymphocyten

Es wurde die Zahl der blaugefärbten Lymphocyten im Blickfeld in Relation gesetzt zur Zahl der nichtgefärbten Zellen. In einer Bewertungsskala wurden sechs verschiedene Ergebnisse unterschieden, von +++++ (5+) bis Ø (negativ). Dabei entsprachen:

+++++	≐	100 % gefärbte Zellen
++++	≐	80 % bis 100 % gefärbte Zellen
+++	≐	40 % bis 80 % gefärbte Zellen
++	≐	20 % bis 40 % gefärbte Zellen
+	≐	0 % bis 20 % gefärbte Zellen
Ø	≐	keine gefärbten Zellen

b) Organzellen

Es wurde die Intensität der Trypanblaufärbung bewertet, und zwar in vier Abstufungen (siehe auch Abb. 2.4):

++	≐	einwandfrei cytotoxisch geschädigte Organzellen, dadurch gekennzeichnet, daß Cytoplasma und Kern stark blau gefärbt und ihre histologischen Feinstrukturen deutlich gekennzeichnet waren.
+	≐	weniger intensive Färbung, aber deutliche Zeichnung der Feinstrukturen.
(+)	≐	nur wenig zu unterscheidende Abschwächung der Farbindensität gegenüber +. Es wurde bei der Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse dieses Ergebnis als negativ gewertet, wenn es in nur einer der drei Verdünnungen auftrat; als positiv = +, wenn es in allen drei Konzentrationen (A, B, C) auftrat. Der Befund (+) wurde jedoch in den Tabellen, in welchen die Einzelergebnisse aufgeführt sind, als solcher belassen.
Ø	≐	völlig ungefärbte Zellen.

Die Dokumentation erfolgte durch Angabe der Intensität der Reaktion durch oben angegebene Symbolik sowie durch fotografische Aufnahmen.

II) E r g e b n i s s e

Die Ergebnisse sind insgesamt in den Tabellen 3 bis 27 sowie in den Abbildungen **2a-c** wiedergegeben.

Die HL-A-Konstellationen der hier untersuchten Patienten sind in den Tabellen 3, 5, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 aufgeführt.

Die Befunde der korrespondierenden Organzellen finden sich in den Tabellen 4, 6, 8, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 26 und 27.

Statistischer Vergleich der Untersuchungsergebnisse

Es wurde in 14 Fällen eine vergleichende Untersuchung von Lymphocyten und Organzellen des gleichen Individuums vorgenommen, und zwar mit 9 verschiedenen Antiseren in jeweils drei verschiedenen Verdünnungen. Das ergibt insgesamt 378 vergleichende Einzeluntersuchungen Lymphocyten - Organzellen (wobei die unter I' und I vorgenommenen Untersuchungen zusammengefaßt erscheinen, da sie im Ergebnis fast völlig identisch sind).

Da der Cytotoxizitätstest an den Lymphocyten in der vorliegenden Studie mit einer Bewertungsskala von 5+ bis Ø ausgewertet wurde, an den Organzellen mit einer Bewertungsskala von 2+ bis Ø, ergeben sich bei einem Vergleich der Ergebnisse jeder korrespondierenden Einzeluntersuchung an Lymphocyten und Organzellen insgesamt 30 mögliche Korrelationen, von der Korrelation Lymphocyten (Ly)5+ zu Organzellen (Oz)Ø angefangen bis hinab zu Ly Ø : Oz 2+.

Alle möglichen Korrelationen des Ergebnisses Ly : Oz finden sich in Tab. 28 auf der Koordinate.

In Tab. 28 findet sich in der ersten Spalte unter INSGESAMT, wie oft bei 378 vergleichenden Einzeluntersuchungen Lymphocyten - Oranzellen jede der möglichen Korrelationen im Ergebnis aufgetaucht ist. Dies wird ausgedrückt in der absoluten Zahl und daneben in Prozent. In den Spalten A, B, C findet sich dann das Vorkommen der möglichen Korrelationen in den drei Antiserum-Verdünnungen, auch hier ausgedrückt in absoluter Zahl und Prozent. Dasselbe ist in den folgenden Spalten für jedes einzelne Antiserum aufgeführt, wobei hier das Vorkommen in allen drei Verdünnungen gerechnet wurde.

Das Resultat dieser statistischen Vergleichung erscheint zusammengefaßt in Tab. 29. Dieser Tabelle liegt folgendes Schema zugrunde:

Übereinstimmende Korrelationen	2+	Ly 5+ 4+	≐	Oz 2+
Übereinstimmende Korrelationen	1+	Ly 4+ 3+	≐	Oz 1+
Übereinstimmende Korrelationen	(1+)	Ly 2+ 1+	≐	Oz (1+)
Übereinstimmende Korrelationen	Ø	Ly 1+ Ø	≐	Oz Ø

Die in den Kästchen aufgeführten Korrelationen Ly : Oz werden als Übereinstimmung (fit) gewertet. Diese Übereinstimmen-

den Korrelationen werden in vier Gruppen geordnet. Eine Nichtübereinstimmung (misfit) ist dann festzustellen, wenn Ergebnis Ly und Ergebnis Oz verschiedenen Gruppen angehören. Dabei ergibt sich ein misfit ± 1 , wenn Ergebnis Ly und Ergebnis Oz nur eine Gruppe auseinanderliegen, z. B. entspricht das Ergebnis Ly 2+ : Oz $\emptyset$ einem misfit ± 1 . Eine Differenz um zwei Gruppen wird als misfit ± 2 bezeichnet, z. B. Ly 3+ : Oz $\emptyset$, misfit ± 3 ist das Auseinanderliegen der Ergebnisse um drei Gruppen, z. B. Ly $\emptyset$: Oz 2+.

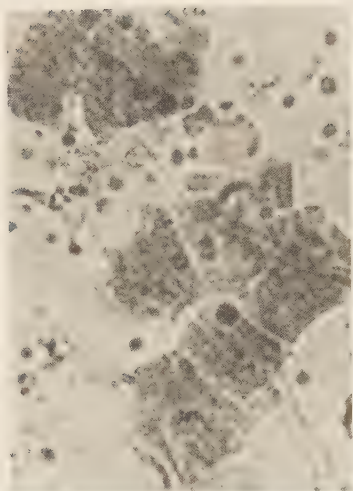
In Tab. 29 sind auf der Koordinate sämtliche möglichen fit-Korrelationen aufgeführt, darunter sämtliche möglichen misfit ± 1 -Korrelationen, darunter die möglichen misfit ± 2 -Korrelationen und die beiden möglichen misfit ± 3 -Korrelationen. In den einzelnen Spalten findet sich dann in Prozent ausgedrückt die Anzahl der Einzelvergleiche Ly : Oz, deren Ergebnisse die jeweilige Korrelation ergeben hat, und zwar in Spalte ISSSESant bezogen auf sämtliche Einzeluntersuchungen, in Spalte A, B, C bezogen auf die Einzeluntersuchungen in den drei Verdünnungen, in Spalte HL-A 1.0 bis LC 26 bezogen auf die Einzeluntersuchungen mit dem jeweiligen Antiserum.

Es ist weiterhin die Summe der fit- und verschiedenen misfit-Korrelationen der Untersuchungsergebnisse aller Einzeluntersuchungen, ferner der Untersuchungen in den drei Verdünnungen sowie schließlich mit den 9 verschiedenen Antisera aufgeführt.

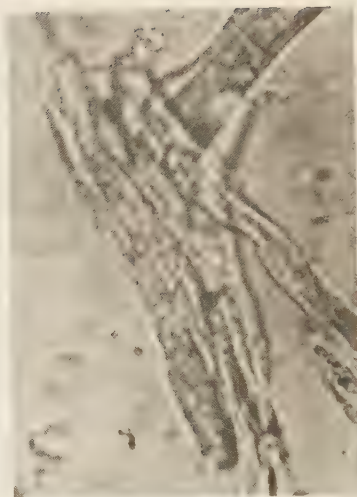
Aus der Summe in den einzelnen Spalten ist zu ersehen, in-

wieweit bei den vorliegenden Untersuchungen mit dem Cytotoxicitätstest an Lymphocyten und Organzellen gleicher Individuen sich eine Übereinstimmung und Nichtübereinstimmung der cytotoxischen Reaktion ergeben hat. Spalte INSGESAMT gibt die durchschnittliche Verteilung von fit und misfit an, Spalte A, B, C die Verteilung von fit und misfit in den drei Verdünnungen, wobei auffällt, daß die Summen einigermaßen konstant bleiben; mit zunehmender Verdünnung der Antiseren wächst die Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse nur gering, und zwar hauptsächlich, wie zu erwarten war, in Richtung auf eine übereinstimmende χ^2 -Korrelation.

Schließlich läßt die summarische Aufführung der fit- und misfit-Korrelationen der Einzelergebnisse bei den verschiedenen Antiseren die mehr oder minder vom Durchschnitt abweichende Übereinstimmung und Nichtübereinstimmung der cytotoxischen Reaktion von Lymphocyten und Organzellen bei der Testung mit dem jeweiligen Antiserum erkennen.



a

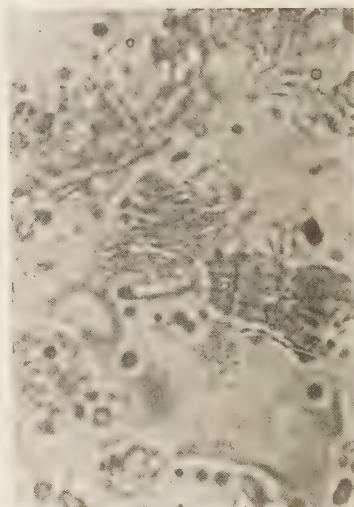


b

Abb. 2a - c

Darstellung von toxisch geschädigten Herzmuskelzellen nach Inkubation mit Anti-HL-A-Seren.

- a) stark positive Reaktion=++
- b) positive Reaktion = +
- c) negative Reaktion = $\emptyset$
Ungeschädigte Zellen, bei welchen lediglich der Zellkern leicht angefärbt ist.



c

			HLA 10	HLA 20	HLA 30	HLA 80	HLA 90	NaCl
I'	A		+	+	+	+	++	Ø
	B		(+)	Ø	+	+	++	Ø
	C		(+)	Ø	+	+	+	Ø
I	A		+	+	+	+	++	Ø
	B		Ø	Ø	+	+	++	Ø
	C		Ø	Ø	+	+	++	Ø
			HLA 50	HLA 120	LC 19	LC 26		
II	A		+	+	+	+	+	
	B		+	+	+	+	+	
	C		+	+	+	+	+	

Tab. 4
Pat. K. D. - Herzmuskelzellen

			HLA 10	HLA 20	HLA 30	HLA 80	HLA 90	NaCl
I'	A		++	++	++	++	+++	Ø
	B		++	+	++	++	+++	Ø
	C		++	+	++	++	+++	Ø
I	A		++	++	++	++	+++	Ø
	B		++	+	++	++	+++	Ø
	C		++	+	++	++	+++	Ø
			HLA 50	HLA 120	LC 19	LC 26		
II	A		+++	++	++++	+++	+++	
	B		+++	++	++++	+++	+++	
	C		+++	++	++++	+++	+++	

Tab. 3
Pat. K. D. - Lymphocyten

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'	A	+	+		++	++	+
	B	+	++		++	++	+
	C	+	+		+	++	+
I	A	++	++		++	++	+
	B	++	++		++	++	(+)
	C	+	+		++	++	+
		HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
II	A	+	++	+	++		
	B	+	++	+	++		
	C	+	+	+	++		

Tab. 5

Pat. M. K. - Lymphocyten

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'	A	+	+	++	+	(+)	+
	B	+	+	++	+	(+)	+
	C	+	+	+	+	(+)	+
I	A	+	+	++	+	(+)	+
	B	+	+	++	+	(+)	+
	C	+	+	++	+	(+)	+
		HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
II	A	+	+	+	(+)		
	B	+	+	+	(+)		
	C	+	+	+	(+)		

Tab. 6

Pat. M. K. - Herzmuskelzellen.

		HLA 10	HLA 20	HLA 30	HLA 80	HLA 90	NaCl
		+++	+++	++	+++	+	(+)
I'	A	+++	+++	++	+++	+	(+)
	B	+++	+++	++	+++	+	(+)
	C	+++	+++	++	+++	+	Ø
I	A	+++	+++	++	+++	+	Ø
	B	+++	+++	++	+++	+	Ø
	C	+++	+++	++	+++	+	Ø
II	A	+	+	+	++	++	++
	B	+	+	+	++	++	++
	C	+	+	+	++	++	++

Tab. 7

Pat. B. E. - Lym hocyten

		HLA 10	HLA 20	HLA 30	HLA 80	HLA 90	NaCl
		+	+	+	(+)	(+)	Ø
I'	A	+	+	+	(+)	(+)	Ø
	B	+	+	+	Ø	Ø	Ø
	C	+	+	+	Ø	Ø	Ø
I	A	+	+	+	(+)	Ø	Ø
	B	+	+	+	Ø	Ø	Ø
	C	+	+	+	Ø	Ø	Ø
II	A	(+)	+	+	LC 19	LC 26	Ø
	B	(+)	(+)	+	+	Ø	Ø
	C	(+)	Ø	+	+	Ø	Ø

Tab. 8

Pat. B. E. - Herzmuskelzellen

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'	A						
	B						
	C						
I	A						
	B						
	C						
II	A	HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
	B						
	C						

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'	A	+	Ø	+	Ø	(+)	Ø
	B	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø
	C	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø
I	A	+	(+)	+	(+)	Ø	Ø
	B	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø
	C	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø
II	A	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø
	B	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø
	C	+	+	+	Ø	Ø	Ø

Tab. 9
Pat. B. E. - Lungenalveolarepithelien

		HLA 10	HLA 20	HLA 30	HLA 80	HLA 90	NaCl
		10	20	30	80	90	
I'	A					+	∅
	B					+	∅
	C					+	∅
I	A					+	∅
	B					+	∅
	C					+	∅
		HLA 50	HLA 120	LC 19	LC 26		
II	A		+				
	B		+				
	C		+				

Tab. 10

Pat. P. R. - Lymphocyten

		HLA 10	HLA 20	HLA 30	HLA 80	HLA 90	NaCl
		10	20	30	80	90	
I'	A	+	+	+	++	∅	∅
	B	+	+	+	++	∅	∅
	C	+	+	+	+	∅	∅
I	A	+	+	+	++	(+)	∅
	B	+	+	+	++	∅	∅
	C	+	+	+	++	∅	∅
		HLA 50	HLA 120	LC 19	LC 26		
II	A	∅	∅	∅	+		
	B	∅	∅	∅	+		
	C	∅	∅	∅	+		

Tab. 11

Pat. P. R. - Lungenalveolarepithelien

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
		HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
		A	B	C	I	II	III
I'	A	+	++	+++	++	+	✓
	B	+	++	+++	++	+	(+)
	C	+	+	+++	++	+	✓
I	A	+	++	+++	++	+	✓
	B	+	++	+++	++	+	✓
	C	+	+	++	++	+	✓
II	A	✓	+	++	+		
	B	✓	✓	++	+		
	C	✓	✓	+	+		

Tab. 12

Pat. W. P. - Lymphocyten

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
		HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
		A	B	C	I	II	III
I'	A	(+)	(+)	+	+	+	✓
	B	✓	✓	+	+	+	✓
	C	✓	✓	+	+	+	✓
I	A	(+)	✓	+	+	+	✓
	B	✓	✓	+	+	+	✓
	C	✓	✓	+	+	+	✓
II	A	✓	✓	+	✓		
	B	✓	✓	+	✓		
	C	✓	✓	+	✓		

Tab. 13

Pat. W. P. - Herzmuskelzellen

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'	A	+	(+)	(+)	+	++	+
	B	+	(+)	(+)	+	++	+
	C	+	(+)	(+)	+	+	(+)
I	A	+	(+)	(+)	+	++	(+)
	B	+	(+)	(+)	+	+	+
	C	+	(+)	(+)	+	+	+
		HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
II	A	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+

Tab. 15

Pat. A. S. - Herzmuskelzellen

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'	A	++	++	++	++	+++	(+)
	B	++	++	++	++	+++	(+)
	C	++	+	++	++	++	+
I	A	++	++	++	++	+++	(+)
	B	++	++	++	++	+++	(+)
	C	+	+	++	++	++	+
		HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
II	A	+	++	++	+	+	+
	B	+	++	++	+	+	+
	C	+	+	++	+	+	+

Tab. 14

Pat. A. S. - Lymphocyten

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
		+	≡	≡≡≡	≡	≡≡	∅
I'	A	+	≡	≡≡≡	≡	≡≡	∅
	B	+	≡	≡≡≡	≡	≡≡	∅
	C	+	≡	≡≡≡	≡	≡≡	∅
I	A	+	≡	≡≡≡	≡	≡≡	∅
	B	+	≡	≡≡≡	≡	≡≡	∅
	C	+	≡	≡≡≡	≡	≡≡	∅
II	A	+	≡	≡	≡	≡	+
	B	+	≡	≡	≡	≡	+
	C	+	≡	+	+	+	+

Tab. 16

Pat. D. S. - Lymphocyten

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
		∅	∅	+	∅	+	∅
I'	A	∅	∅	+	∅	+	∅
	B	∅	∅	+	∅	+	∅
	C	∅	∅	+	∅	+	∅
I	A	(+)	∅	+	∅	+	∅
	B	∅	(+)	+	∅	+	∅
	C	∅	∅	+	∅	+	∅
II	A	+	+	+	∅	∅	∅
	B	+	+	+	∅	∅	∅
	C	+	+	+	∅	∅	∅

Tab. 17

Pat. D. S. - Herzmuskelzellen

	HLA					NaCl
	10	20	30	80	90	
I'	A					∅
	B					∅
	C					∅
I	A					∅
	B					∅
	C					∅
II	A					
	B					
	C					

Tab. 18

Pat. A. G. - Lymphocyten

	HLA					NaCl
	10	20	30	80	90	
I'	A	(+)	∅	(+)	(+)	∅
	B	(+)	∅	∅	(+)	∅
	C	∅	∅	∅	+	∅
I	A	(+)	(+)	∅	(+)	∅
	B	∅	∅	(+)	(+)	∅
	C	∅	∅	∅	∅	∅
II	A	++	++	+	+	+
	B	++	++	+	+	+
	C	+	+	+	+	+

Tab. 19

Pat. A. G. - Herzmuskelzellen

		HLA 10	HLA 20	HLA 30	HLA 80	HLA 90	NaCl
		+	++	+	++	++	0
I'	A	+	++	+	++	++	0
	B	+	++	+	++	++	(+)
	C	+	+	+	+	+	0
I	A	+	++	+	++	++	0
	B	+	++	+	++	++	0
	C	+	+	+	+	++	0
		HLA 50	HLA 120	LC 19	LC 26		
II	A	+	++	+	+	+	+
	B	+	++	+	+	+	+
	C	+	++	+	+	+	+

Tab. 20

Pat. B. W. - Lymphocyten

		HLA 10	HLA 20	HLA 30	HLA 80	HLA 90	NaCl
		0	+	+	+	++	0
I'	A	0	+	+	+	++	0
	B	0	0	+	0	++	0
	C	0	0	+	0	+	+
I	A	0	+	+	+	++	0
	B	0	0	+	0	++	0
	C	0	0	+	0	+	0
		HLA 50	HLA 120	LC 19	LC 26		
II	A	0	+	+	0	0	0
	B	0	+	+	0	0	0
	C	0	+	+	0	0	0

Tab. 21

Pat. B. W. - Herzmuskelzellen

			HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'			A	+				Ø
			B	+				Ø
			C	+	+			Ø
I			A	+				Ø
			B	+				Ø
			C	+	+			Ø
			HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
II			A	+				
			B	+				
			C	+	+			

Tab. 22

Pat. S. M. - Lymphocyten

			HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'			A		Ø		+	
			B		Ø		+	
			C	+	Ø	+	+	
I			A		(+)		+	
			B		Ø		+	
			C		Ø	+	+	
			HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
II			A	Ø	Ø	+	Ø	
			B	Ø	(+)	+	Ø	
			C	Ø	Ø	+	Ø	

Tab. 23

Pat. S. M. - Herzmuskelzellen

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'	A	+	+	++	+	0	0
	B	+	+	++	+	0	0
	C	+	+	++	+	0	0
I	A	+	+	++	+	(+)	0
	B	+	+	++	+	0	0
	C	+	+	++	+	0	0
		HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
II	A	0	0	+	0		
	B	0	0	+	0		
	C	0	0	+	0		

Tab. 25

Pat. F. H. - Herzmuskelzellen

		HLA 1.0	HLA 2.0	HLA 3.0	HLA 8.0	HLA 9.0	NaCl
I'	A					++	0
	B					+	0
	C					+	0
I	A					++	0
	B					++	0
	C					+	0
		HLA 5.0	HLA 12.0	LC 19	LC 26		
II	A		+				
	B		+	+			
	C	+	+	+	+		

Tab. 24

Pat. F. H. - Lymphocyten

	HLA						NaCl
	1.0	2.0	3.0	8.0	9.0		
I'	A	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+
I	A	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+
II	A	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+

Tab. 26

Fat. F. H. - Lungenalveolarepithelien

	HLA						NaCl
	1.0	2.0	3.0	8.0	9.0		
I'	A	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+
	C	(+)	+	+	+	+	+
I	A	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+
	C	(+)	+	+	+	+	+
II	A	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+

Tab. 27

Fat. F. H. - Leberparenchymzellen

Korrelation	Insg.	A		B		C		HL-A1		HL-A2		HL-A3		HL-A5		HL-A8		HL-A9		HL-AE		IC19		IC25	
		$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100	$\bar{p}$	100
fit	Iy: Oz																								
"	5+: 2+	1.85	3.16	1.58	100	0.79	100	-	-	-	-	4.76	100	7.14	100	4.76	100	4.76	100	-	-	-	-	-	-
"	4+: 2+	3.69	3.95	5.13	100	1.58	100	-	-	-	-	11.90	100	7.14	100	11.90	100	4.76	100	4.76	100	-	-	-	-
"	4+: 1+	10.85	10.27	10.27	100	11.85	100	21.42	100	16.16	100	21.42	100	14.28	100	2.38	100	2.38	100	2.38	100	7.14	100	9.58	100
"	3+: 1+	15.83	15.01	15.80	100	16.59	100	19.04	100	15.04	100	35.70	100	23.80	100	11.90	100	7.14	100	9.52	100	7.14	100	7.14	100
"	2+: (1+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	1+: (1+)	17.69	12.54	1.01	100	25.28	100	23.80	100	9.12	100	-	100	-	100	26.18	100	26.18	100	26.18	100	9.52	100	30.94	100
"	1+: 0	1.85	0.79	1.58	100	3.16	100	-	-	-	-	-	-	-	-	7.14	100	7.14	100	9.52	100	-	-	-	-
"	0: 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	Summe	47.70	45.82	49.77	59.22	59.22	64.16	64.16	45.22	45.22	73.78	73.78	45.22	45.22	59.50	47.60	54.74	47.60	54.74	47.60	23.80	47.60	47.60	47.60	47.60
#1	5+: 1+	2.38	4.74	1.58	100	0.79	100	-	-	-	-	9.52	100	-	100	-	100	-	100	-	100	7.14	100	4.76	100
"	4+: 2+	0.79	0.79	0.79	100	0.79	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	3+: (1+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	3+: (1+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	2+: 1+	11.63	15.01	11.66	100	8.69	100	9.52	100	9.52	100	2.38	100	14.28	100	7.14	100	11.90	100	21.42	100	21.42	100	7.14	100
"	1+: 1+	10.58	8.69	8.69	100	14.28	100	2.38	100	2.38	100	2.38	100	-	100	7.14	100	2.38	100	16.66	100	38.08	100	26.18	100
"	2+: 0	12.19	13.43	16.59	100	6.32	100	11.90	100	23.80	100	-	100	7.14	100	14.28	100	16.66	100	2.38	100	9.52	100	26.18	100
"	0: (1+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	Summe	37.52	42.66	38.71	30.81	23.70	30.81	23.70	5.60	14.28	21.42	14.28	21.42	35.70	53.12	40.40	40.40	40.40	40.40	40.40	7.16	33.32	33.32	33.32	33.32
#2	5+: (1+)	1.05	0.79	1.58	100	0.79	100	4.76	100	-	-	-	-	4.76	100	4.76	100	-	100	-	100	-	-	-	-
"	2+: 2+	0.54	0.79	0.79	100	0.79	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	1+: 2+	0.79	0.79	0.79	100	0.79	100	7.14	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	4+: 0	1.62	2.77	2.37	100	1.58	100	-	-	-	-	2.38	100	9.52	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	3+: 0	5.29	4.74	6.12	100	4.74	100	-	-	11.90	100	-	100	16.66	100	-	-	-	-	4.76	100	-	-	14.28	100
"	0: 1+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	Summe	8.99	8.48	10.65	7.50	11.90	11.90	11.90	11.90	2.38	30.94	2.38	30.94	4.76	4.76	4.76	4.76	4.76	4.76	4.76	4.76	14.28	14.28	14.28	14.28
#3	5+: 0	1.00	1.58	1.58	100	1.58	100	2.38	100	7.14	100	4.76	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	0: 2+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	Summe	1.00	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58	2.38	7.14	7.14	4.76	4.76	4.76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 29

Vorkommen von übereinstimmenden und nicht übereinstimmenden Korrelationen der Untersuchungsergebnisse des Cytotoxicitätstestes an Lymphocyten und Organzellen in 378 Einzeluntersuchungen in 3 Verdünnungen und mit 9 Antisera.

III) Diskussion

Experimentelle, immunologische sowie klinische Erfahrungstatsachen aus der Allotransplantationspraxis berechnen zu der Annahme, daß periphere Lymphocyten die Träger der individualspezifischen H-Antigene sind, d. h. daß die H-Konstellationen auf den Lymphocytenmembranen den H-Konstellationen auf der Oberfläche von Organzellen entsprechen.

In Übereinkunft mit einer Empfehlung der WHO wurde daher von der 4th International Histocompatibility Workshop Conference 1970 in Los Angeles (18) für die wesentlichen H-Antigene die Bezeichnung HL-A eingeführt, und zwar sind bisher charakterisiert und typisierbar:

LA - Gruppe:

HL - A 1.0
HL - A 2.0
HL - A 3.0
HL - A 9.0
HL - A10.0
HL - A11.0

4 - Gruppe:

HL - A 5.0
HL - A 7.0
HL - A 8.0
HL - A12.0
HL - A13.0

Vergleichende Untersuchungen homologer Lymphocyten und intakter Organzellen zur Überprüfung dieser Vermutung wurden jedoch nur selten durchgeführt. Die Aufbereitung und Testung von Organzellen mit Anti-HL-A-Seren ist daher noch nicht so lange erprobt worden, wie benötigt wird, um eine optimale Methode zu erarbeiten, die als Standardmethode zu gelten hat. Ziel dieser Arbeit mußte deshalb vor allem sein, einen Beitrag zur Entwicklung

einer Methodik der Bestimmung der H-Antigene an Organzellen mit dem Cytotoxizitätstest zu liefern.

Folgende Probleme traten während dieser Untersuchungen zutage:

1) Aufbereitung der Organzellen

Wie einleitend schon erwähnt, war eine ganze Reihe von Vorversuchen notwendig, um zu einer Methode zu gelangen, eine Zellsuspension mit einer genügenden Anzahl unversehrter Zellen herzustellen (optimal 10^4 bis 10^6 /ml). Andererseits mußten die Zellen aber völlig aus ihrem Verband gelöst sein. Nur eine gleichmäßige Dichte der Organzellen in der Suspension ergibt jene gleichmäßige Verteilung im Gesichtsfeld des Mikroskops, die eine sicher reproduzierbare Beurteilung der Intensität der cytotoxischen Reaktion erlaubt.

2) Die Herbeiführung einer Reaktion mit den üblichen Anti-HL-A-Seren

Dies gelang ohne Schwierigkeiten. Die Färbung der gut erhaltenen Zellen, insbesondere die Zeichnung ihrer zellulären Feinstrukturen, durch das eingetretene Trypanblau war ohne weiteres von einer zuweilen vorhandenen diffusen Anfärbung der Zellen samt des Untergrundes zu unterscheiden und ließ einwandfrei auf eine Antigen-Antikörper-Reaktion schließen, die sich an der Zellmembran abgespielt hatte und diese für das Trypanblau durchlässig gemacht hatte. Dabei konnte eine nicht toxisch verursachte Trypanblaufärbung der Cytoplasma-

anteile durch die Graduierung der Farbintensität und insbesondere durch die völlig negativen Befunde ausgeschlossen werden. In diesen Fällen zeigte sich allenfalls eine schwache Tönung der Zellkerne (siehe auch unter " Auswertung " sowie Abb. 2 a - c).

An dieser Stelle muß auf eine besondere Schwierigkeit der Interpretation der Ergebnisse hingewiesen werden, die sich während der Befunderhebung der vorliegenden Arbeit ergab. Es zeigte sich nämlich bei Testung der Lymphocyten in fast allen Fällen eine erhöhte Frequenz stark positiver Reaktionen (siehe Tab. 18 und 24), die das Maß der genetisch definierbaren Möglichkeiten übersteigt. Daraus ergibt sich die Schlußfolgerung einer Polyvalenz der verwendeten Anti-HL-A-Seren. Diese ist für die Aussage der erzielten Ergebnisse natürlich von erheblicher Bedeutung. Bei falsch positiven Befunden, die sich auf Grund einer breiten Polyvalenz der Antiseren ergeben haben, können bei vergleichender Testung von Organzellen und Lymphocyten falsch deckungsgleiche und - ungleiche Ergebnisse in unbestimmtem Ausmaße vorliegen, da das Fehlen eines Antigens nicht erkannt werden kann.

Das Problem der Polyvalenz handelsüblicher Testseren ist jedoch der hier in Angriff genommenen Konzeption der vergleichenden immunologischen Untersuchung von

Lymphocyten und Organzellen nicht immanent, da die gegebenen Versuchsbedingungen auf b e i d e Untersuchungssysteme gleichermaßen verteilt waren. Es entbehrt jeglicher weiteren Diskussion, daß gleiche Analysen, wie die hier vorliegenden, in ihrem Grundversuch unter Verwendung monospezifischer, international abgestimmter Anti-HL-A-Seren nachvollzogen werden müssen. Leider war es zum Zeitpunkt der experimentellen Erarbeitung der Befunde nicht möglich, die damals einzigen, auf dem öffentlichen Markt erhältlichen Anti-HL-A-Seren mit entsprechenden Chargen anderer Firmen, etwa in einem Vorversuch, zu prüfen.

Hauptanliegen dieser Arbeit war es, einen Beitrag zum Problemenkomplex der vergleichenden Organzell- und Lymphocyten- Testung ein und desselben Patienten unter Verwendung des Cytotoxizitätstestes (Organzell - Aufbereitung, Herbeiführung der immunologischen Reaktion an Zellmembranen in vitro, Auswertbarkeit) zu liefern. Die Häufigkeit falsch positiver Ergebnisse kann daher in den Hintergrund gerückt werden, da sie, so wesentlich sie auch für eine kritische Betrachtung der Befunde sein mag, für die kritische Betrachtung des Konzepts nur ein äußerliches Moment darstellen kann.

Auswertung der Befunde

Hierbei und in dem nachfolgenden Schritt sind die Hauptschwierigkeiten zu erkennen. Obwohl die Intensität der Zellfärbung durch das Trypanblau deutliche Gradunterschiede aufwies, war die Bemessung und Bewertung der Testergebnisse allein nach den Gradunterschieden der Färbung noch zu grob und nicht frei von subjektiven Ermessen. Als optimal wäre eine Auswertung wie bei den Lymphocyten anzusehen, nämlich nach der Relation gefärbter Zellen zu ungefärbten pro Gesichtsfeld. Auch bei unseren Testen mit Organzellen fanden sich bei vielen Versuchsansätzen ungefärbte Zellen neben gefärbten. Die zahlenmäßige Relation gefärbter und ungefärbter Zellen wurde häufig neben der Intensität der Färbung bei der Auswertung mitberücksichtigt.

4. Die Vergleichung der Testergebnisse Lymphocyten - Organzellen.

Lymphocyten und Organzellen sollen ja verglichen werden in Hinsicht auf Vorkommen oder Nichtvorkommen einer cytotoxischen Reaktion sowie weiterhin auf den Grad, die Intensität dieser cytotoxischen Reaktion. Dies soll dann den Rückschluss zulassen auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines bestimmten Antigens auf ihren Membranen

und weiterhin auf den Grad der " Antigenität " dieses Antigens.

Um zu dieser Aussage zu gelangen, muß man aber wissen, welches Testergebnis bei den Lymphocyten welchem Testergebnis bei den Organzellen äquivalent ist, d. h. auf eine cyto-toxische Reaktion von der gleichen Intensität schließen läßt. Bei den stark positiven und bei den völlig negativen Ergebnissen wird das keine Schwierigkeit machen, dagegen wird es schwer sein, bei den Zwischenabstufungen die Äquivalenz der Ergebnisse festzulegen, solange auf Seiten der Lymphocyten schon eine mit sicheren Kriterien versehene und fein abgestufte Bewertungsskala vorliegt, auf Seiten der Organzellen jedoch noch nicht. Es wurde daher in der vorliegenden Arbeit auf eine eindeutige Festlegung der Äquivalenz von Ergebnissen Lymphocyten : Organzellen noch verzichtet. Das auf Seite 11 aufgeführte Schema zeigt, daß mehrere Korrelationen Ly : Oz als übereinstimmende Korrelationen (d. h. Korrelationen, die Äquivalenz der Reaktion anzeigen) festgestellt wurden, nämlich:

	Ly	:	Oz
fit	4+	:	2+
fit	4+	:	1+
	und		
fit	1+	:	(1+)
fit	1+	:	Ø

Unter Berücksichtigung der hier aufgeführten methodischen Schwierigkeiten sollen die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse zum Teil kritisch gesehen werden.

Bei Betrachtung von Tab. 29, Spalte INSGESAMT, ist zu bemerken, daß die Bewertung 1+ bei den Organzellen am häufigsten vorkam (24, 27 % aller Fälle). Es ist wahrscheinlich, daß mit 1+ eine Reihe in Wirklichkeit unterschiedlicher Ergebnisse einheitlich bewertet wurden, so daß sich also in der Bewertung 1+ eine Reihe von unterschiedlichen Ergebnissen verbergen, deren Unterscheidung bei späteren Untersuchungen ähnlicher Art noch möglich gemacht werden muß.

Da die Organzellen-1+-Ergebnisse bei unseren Untersuchungen zu den Ergebnissen der korrespondierenden Lymphocyten-Festung ausschließlich in übereinstimmenden (fit) und gering nichtübereinstimmenden (misfit ± 1) Korrelationen standen (die fit-Korrelationen mit Oz 1+ machten 26, 68 % aus, die misfit- ± 1 -Korrelationen 24, 59 %), ist es wahrscheinlich, daß sich bei einer feineren Unterscheidung der jetzt noch 1+ genannten Testergebnisse bei den Organzellen eine andere Verteilung von fit- und misfit- ± 1 -Korrelationen ergeben wird.

Eine andere Frage wird dabei noch sein, inwieweit diese misfit- ± 1 -Korrelationen nun tatsächlich Ausdruck einer unterschiedlich intensiven cytotoxischen Reaktion sind. Damit kommen wir wieder auf die Frage zurück: welche Testergebnisse sollen als äquivalent betrachtet werden. Im Schema (Seite 11) ist zum Beispiel die Korrelation $Ly3+ : Oz2+$ schon als Ausdruck der Nonäquivalenz der Reaktionen gewertet worden, ebenso wie selbstverständlich das Ergebnis $2+ : \emptyset$.

Möglicherweise aber sind hier schon andere Maßstäbe anzusetzen. Die Intensität der Färbung der Organzellen, die bei uns mit 2+ bewertet wurde, ist möglicherweise als Ausdruck einer Reaktion einzustufen, die mit einer bei den Lymphocyten abgelaufenen Reaktion gleichzusetzen ist, die mit 3+ bewertet wurde, so daß also die Korrelation Ly 3+ : Oz 2+ als übereinstimmende Korrelation festzulegen wäre.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die in Tab. 29 angezeigte Verteilung der Einzeluntersuchungen in solche mit äquivalenter Reaktion und in solche mit nur gering unterschiedlicher Reaktion (misfit ± 1) noch nicht so fest fundiert ist, daß sich darauf schon die Aussage gründen ließe, daß hier ein Unterschied der Antigenität von HL-A auf Lymphocyten und Gewebezellen eindeutig festgestellt worden sei.

Anders verhält es sich mit den Testergebnissen, die in einer misfit ± 2 und misfit ± 3 -Korrelation zueinander stehen (siehe Tab. 29). Hier ist weniger zweifelhaft, daß bei der Testung von Organzellen und Lymphocyten des gleichen Individuums mit demselben Antiserum unterschiedlich starke Reaktionen abgelaufen sind.

Als gesichert ist anzunehmen, daß in all den Fällen, in denen Lymphocyten stark positiv waren (5+ und 4+) und Organzellen negativ (und zwar beides in allen drei Verdünnungen), das betreffende Antigen auf den Lymphocyten tatsächlich vorhanden war, auf den Organzellen jedoch nicht.

In 2,8 % der Einzeluntersuchungen ist das bei uns der Fall gewesen, und zwar in 2,3 % der mit HL-A 1.0 vorgenommenen Festungen, in 7,14 % bei HL-A 2.0, in 7,14 % bei HL-A 3.0, in 9,52 % bei HL-A 4.0. Bei den anderen getesteten Antigenen war in keinem Fall eine unterschiedliche Verteilung auf Lymphocyten und Organzellen des gleichen Individuums festzustellen.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Annahme, daß gruppenspezifische Isoantigene sich in einem unterschiedlichen Grad der Ansprechbarkeit auf der Oberfläche von Zellen verschiedenen Ursprungs befinden.

Diese Annahme gründet sich auf ältere experimentelle Untersuchungsresultate zur Hauptsache an zellfreien Organpräparationen. In nur einem kleinen Prozentsatz wurden intakte Organzellen getestet, hier unter Anwendung von Adhärenz- oder Immunofluoreszenztechniken, nicht aber mit dem Cytotoxizitätstest.

So haben SZULMAN et al. (27) z. B. mit Hilfe der Immunofluoreszenztechnik an Organzellen das unterschiedliche Vorkommen von A- und B-Blutgruppen-Antigenen demonstriert. Die Autoren fanden bei Personen vom sogenannten Sekretor-Status A- und B-Antigene zwar auf sämtlichen sekretbildenden Zellen, überraschenderweise aber nicht auf denen des distalen Colons und denen der Parotis. Bei Personen vom Non-Sekretor-Status hingegen, bei denen Blutgruppen Antigene in Sekreten und sekretbildenden Zellen sonst nicht zu finden sind, konnten

sie A und B regelmäßig in den tieferen Teilen der gastro-intestinalen Mucosa nachweisen.

VAN ROOD (21) fand 1962, als er Histocompatibilitäts-Gruppenantigene (" leucocyte group substance ") mit einem Agglutinations-Test an Lymphocyten, Granulocyten, Erythrocyten, Thrombocyten, Placenta- sowie Nierenparenchymhomogenaten nachwies, unterschiedliche Reaktionen vor allem bei Lymphocyten-Granulocyten und Lymphocyten-Nierengewebe. Bei der Testung von Granulocyten und Lymphocyten mit den gleichen agglutinierenden Seren sah er, daß in verschiedenen Fällen die Lymphocyten nicht oder nur schwach agglutinierten, die Granulocyten dagegen stark, in anderen Fällen war es umgekehrt. Er hielt es daher für möglich, daß die Antigene auf beiden Zellarten in verschiedener Verteilung und Stärke vorkommen. Auf Nierenzellhomogenaten wies er die Antigene durch eine Absorptions-Technik nach. Er brachte agglutinierende Seren mit Homogenaten von Nierenzellen zusammen und beobachtete danach, daß diese Seren Lymphocyten desselben Individuums, die sie vorher agglutiniert hatten, nicht mehr agglutinierten: die agglutinierenden Antikörper mußten also mit H-Antigenen auf den Organzellen reagiert haben und dabei verbraucht worden sein. Bei diesem Test fand er nun, daß bei einzelnen Seren diese Absorption nicht stattfand; diese Seren agglutinierten vor wie nach der Berührung mit den Nierenzellen die Lymphocyten. Die spezifischen H-Antigene mußten auf den Lymphocyten zwar vorhanden sein, nicht aber auf den Nierenzellen.

Mit demselben Versuch wies VAN ROOD zusammen mit BERNISSE (22) 1968 unterschiedliches Vorkommen von Transplantations-Gruppenantigenen des HL-A-Systems in Milz-, Tonsillen-, Nieren-, Leber-, Lungen- und Placenta-Homogenaten nach.

1968 haben BERAH, HORS, DAUSSET die Absorption von Anti-HL-A 1.0 durch Homogenate verschiedener menschlicher Organe gemessen (Milz, Darm, Leber, Lungen, Nieren, Herz, Aorta, Hirn und Fettgewebe). Sie fanden dabei eine geringere Absorption durch Herzmuskelgewebe als durch das Gewebe anderer transplantabler Organe.

1969 verwendete DE PLANQUE (11) die von MELIEF eingeführte Immunadhärenz-Technik erstmals zu einem direkten Vergleich der Reaktion von Lymphocyten und Nieren z e l l e n desselben Individuums bei der Testung mit Anti-HL-A-Seren. Bei 234 korrespondierenden Einzelversuchen an Nierenzellen und Lymphocyten fand er in 57 Fällen Lymphocyten positiv zu Nierenzellen negativ und in 25 Fällen Lymphocyten negativ zu Nierenzellen positiv. Die Testung mit den einzelnen Antiseren erbrachte jeweils eine andere Verteilung der fit- und misfit-Korrelationen.

Die Möglichkeit solcher Diskrepanzen ergab sich aus klinischen Beobachtungen von WILLIAMS (30, 31), wonach im Falle von Ersttransplantationen des Herzens eine second set reaction einsetzte, obwohl eine spenderspezifische Vorsensibilisierung als ausgeschlossen gelten durfte. Die Histokompatibilitätstestung der Lymphocyten von Spendern und

Empfängern vor der Transplantation ergab in sämtlichen Fällen Übereinstimmung. Zum Zeitpunkt der hyperakuten Abstoßungsreaktion konnten jedoch zirkulierende Antikörper gegen Nierenzellen des Spenders nachgewiesen werden. Danach mußte eine Differenz in der H-Konstellation der Lymphocyten und der Nierenzellen bestanden haben. Die hyperakute Abstoßung der Herz-Allotransplantate zu einem Zeitpunkt, der noch innerhalb der physiologischen Sensibilisierungsphase gelegen war, ließ außerdem einen solchen Schluß auf die Differenz der H-Konstellation auch für die Herzzellen zu.

Die offensichtliche Differenz im Vorkommen wie in der Potenz der Transplantationsantigene auf den Zellmembranen verschiedener Organe des gleichen Individuums harret noch der endgültigen Erklärung.

Solche Diskrepanzen können prinzipiell darauf beruhen, daß die für die HL-A-Diagnostik verwendeten Antiseren noch lückenhaft sind, mit anderen Worten, daß eine Reihe von HL-A noch nicht bekannt sind.

Fest steht aber, daß H-Antigene nur im Verein mit der intakten Zelle antigen wirksam sind. So konnten MANDEL et al. (16) in systematischen Untersuchungen nachweisen, daß die Vorbehandlung mit Suspensionen intakter Leberzellen zu einer typischen delayed type reaction gegenüber homologen Hauttransplantaten im Sinne der second set reaction führt, daß dagegen mit Leberpräparation ohne erhaltene Zellen (Homo-

genate) nur eine Sensibilisierung mit dem Erfolg einer Reaktion vom Sofort- bzw. Intermediärtyp erzielt werden kann. Die Autoren stellten darüber hinaus fest, daß die Behandlung homologer Milzzellen mit Leberzellhomogenaten zu einem Verlust von H-Antigenität führt, nicht aber umgekehrt.

Spätere Versuche von MANSON und PALM (17) machen es wahrscheinlich, daß in Homogenaten der Leber ein Zytoplasmafaktor (MLP) die H-Antigene von Membranen der verschiedensten Zellen blockieren kann. Prinzipiell erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß auch die zellhaftenden H-Antigene parenchymatöser Organzellen durch biochemische Faktoren der eigenen Zelle mitgeprägt werden.

Diese Annahme scheint unterstrichen zu werden durch die Ergebnisse einer von AMOS und YUNIS 1969 veröffentlichten Studie (2).

Die Autoren stellten ein unspezifisches Anti-HI-A-Serum her, indem sie eine Versuchsperson BC gegen die Lymphocyten einer anderen Versuchsperson immunisierten. Mit diesem unspezifischen BC-Serum testeten sie dann mit dem Cytotoxizitätstest die Lymphocyten einer Reihe von Individuen. Dabei fanden sie vier unterschiedlich starke Reaktionen und teilten danach die Lymphocyten in vier Reaktionsgruppen ein. Dann testeten sie die Lymphocyten der selben Individuen mit dem monospezifischen Antiserum HI-A 3.0. Es stellte sich heraus, daß Reaktionen in den gleichen Intensitätsabstufungen vorkamen und die Lymphocyten den gleichen Reaktionsgruppen zugeordnet werden konnten wie bei der Testung mit

dem unspezifischen, polyvalenten BC-Serum.

Es liegt nahe anzunehmen, daß die HL-A auf verschiedenen Zellen unterschiedlich zum Ausdruck kommen. Das wurde hier demonstriert an den Lymphocyten verschiedener Individuen. Dasselbe ist aber auch anzunehmen von Lymphocyten und Organzellen des gleichen Individuums. Die HL-A müssen auf den Zellen verschiedenen Ursprungs eine Modifikation ihrer Antigen-Eigenschaften erfahren, so daß bei der Testung mit Anti-HL-A-Seren unterschiedlich starke Reaktionen zustandekommen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Vergleichende Untersuchungen an Lymphocyten und Organzellen, vorwiegend Herzmuskelzellen, unter Verwendung des Cytotoxicitätstestes und handelsüblicher HL-A-Antiseren haben in ca. 88 % eine gute bzw. völlige Übereinstimmung der HL-A-Konstellation gezeigt, in weiteren 10 % wurde jedoch eine Diskrepanz in den Befunden der Lymphocytenantigene und der Cytotoxicitätsreaktion an den Organzellen festgestellt. In ca. 2 % der Vergleichsanalysen bestand völlige Diskrepanz, wobei Herzmuskelzellen keine, Lymphocyten jedoch eindeutige Cytotoxicität erkennen ließen; diese tiefgreifenden Unterschiede konnten für die Gruppen HL-A 1.0, HL-A 2.0, HL-A 3.0 und HL-A 8.0 beobachtet werden. Diskrepanzen, in welchen die Antigenität der Herzmuskelzellen gegenüber der der Lymphocyten dominiert hätte, wurden unter den vorliegenden Befunden nicht sicher beobachtet. Einzelne fragliche Beispiele dieser Art bedürfen der Sicherung durch weitere Untersuchungen.

Die vorliegenden Befunde beweisen jedoch, daß in einem kleinen Prozentsatz unterschiedliche Strukturen in der H-Konstellation von Lymphocyten und Herzmuskelzellen eines Individuums existieren können, die klinische Bedeutung solcher Diskrepanzen macht jedoch die Fortsetzung solcher vergleichenden Untersuchungen notwendig.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) AMOS, D.B.
The Application of Leucocyte Typing To Human Skin Homotransplantation.
Bibliotheca haematologica 29 : 628-33 (1968),
Karger, Basel
- 2) AMOS, D.B. und E.J. YUNIS
Human Leucocytes Antigenic Specificity HL-A 3:
Frequency of Occurrence.
Science 165 : 300-2 (1969)
- 3) AMOS, D.B und D.L. STICKEL
Human Transplantation Antigens.
Advances in Internal Medicine 14 : 15-54 (1968)
- 4) ANDRÉ, R., B. DREYFUS und C. SALMON
Étude statistique des isoimmunisations anti-érythrocytes, anti-leucocytes et anti-plaquettes observées chez 522 malades polytransfusés.
Proceedings of the 7 th Congress, International Society of Blood Transfusion, Rom
S. Karger, p. 863, Basel (1959)
- 5) BATCHELOR, J.R.
Human Histocompatibility Antigens.
Clinica Chimica Acta 22 : 95-9 (1968)
- 6) BATCHELOR, J.R. und V.C. JOYSEY
Influence of HL-A Incompatibility on Cadaveric Renal Transplantation.
Lancet 1 : 790-2 (1969)
- 7) BERAH, M., J. HORS und J. DAUSSETT
Concentration of Transplantation Antigens in Human Organs.
Lancet 2 : 106 (1968)
- 8) CEPPELLINI, R.
Introductory Remarks and Report on the Workshop of Histocompatibility Testing.
In : Advance in Transplantation
Munksgaard, Kopenhagen (1968)
- 9) DAUSSET, J.
Tissue Typing and Transplantation.
Vox Sanguis 16 : 263-78 (1969)

- 10) DAUSSEPT, J., F.T. RAPAPORT, P. IVANYI und J. COLOMBANI
Tissue Alloantigens and Transplantation.
Histocompatibility Testing 1965, p. 63
Munksgaard, Kopenhagen
- 11) DE PLANQUE, B., G.M. WILLIAMS, A. SIEGEL und C. ALVAREZ
Comparative Typing of Human Kidney Cells and Lymphocytes by Immune Adherence.
Transplantation 6 : 852-9 (1969)
- 12) ELANDT-JOHNSON, R.C.
Survey of Histocompatibility Testing. Biological Backgrounds, Probabilistic and Statistical Models and Problems.
Biometrics. American Statistical Association
25 : 207-83 (1969)
- 13) HAMBURGER, J., J. CROSNIER, B. DESCAMPS und D. ROWINSKA
The Value of Present Methods Used for the Selection of Organ Donors.
Vortrag auf dem III. Internationalen Kongress der Transplantation Society Den Haag, 7.-11. 9. 1970
- 14) KISSMEYER-NIELSEN, F. und K.E. KJERBYE
Lymphocytotoxic Microtechnique. Purification of Lymphocytes by Flotation.
In: E.S. CURTONI, P.L. MATTEI und R.M. TOSI (eds.)
Histocompatibility Testing 1967, p. 381
Munksgaard, Kopenhagen
- 15) LALEZARI, P. und BERNARD, G.E.
Distribution of Leucocyte Antigens in Various Blood Cells and Body Tissues.
Histocompatibility Testing 1965 (73), p. 167
- 16) MANDEL, M.E., A.P. MONACO und P.S. RUSSELL
Destruction of Splenic Transplantation Antigens By a Factor Present in Liver.
The Journal of Immunology 95 : 673-81 (1965)
- 17) MANSON, L.A. und J. PALM
Mouse Transplantation Antigens: A Blocking Factor Present in Mouse Liver Extracts.
Transplantation 6 : 667-9 (1968)
- 18) MAYR, W.R.
Das HL-A-System der Transplantationsantigene.
In: G. SEIFERT
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 54. Tagung
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1970)

- 19) METZGAR, R.S., J.F. FLANAGAN und N.F. MENDES
Serological Studies of Extracted Human Tissue Iso-
antigens.
Histocompatibility Testing 1967, p. 307
Munksgaard, Kopenhagen
- 20) RAPAPORT, F.T., J. DAUSSETT, J. HAMBURGER, D.M. HUME,
K. KANO, M. WILLIAMS und F. MILGROM
Serologic Factors in Human Transplantation.
Annals of Surgery 166 : 596-608 (1967)
- 21) ROOD, J.J. van
Leucocyte Grouping. A Method and its Application.
Dissertation Universität Leiden, 1962
- 22) ROOD, J.J. van und J.G. EERNISSE
The Detection of Transplantation Antigens in Leucocytes
Seminars in Hematology 5 : 187-210 (1968)
- 23) ROOD, J.J. van, A. van LEEUWEN und J.G. EERNISSE
The Identification of Transplantation Antigens in
Leucocytes.
Vereniging Nederlands Tijdschrift Voor Genees-
kunde 113 : 2346-2356 (1969)
- 24) SHULMAN, N.R.
Platelet and Leucocyte Isoantigens and Their Anti-
bodies: Serologic, Physiologic and Clinical Studies.
In: C.V. MOORE and E. BROWN (eds.)
Progress in Hematology, Vol. IV
Grune & Straton Inc., New York, (1964)
- 25) SHULMAN, N.R., J. MOOR-JANKOWSKI und N.C. HILLER
Platelet and Leucocyte Isoantigens Common to Man
and Other Animals.
Histocompatibility Testing 1965, p. 113
Munksgaard, Kopenhagen
- 26) STARZL, T.E., T.L. MARCHIORO, P.I. TERESAKI, T.D. PORTER,
T.J. FARIS, D.L. HERRMANN, D.L. VREDEVOE, M.P. HUTT,
D.A. OGDEN und W.R. WADDEL
Chronic Survival After Human Renal Homotransplanta-
tion. Lymphocyte-Antigen Matching, Pathology, and
Influence of Thymectomy.
Annals of Surgery 162 : 749 (1965)

- 27) SZULMAN, A.E.
The Histological Distribution of Blood Group
Substance A and B in Man.
The Journal of Experimental Medicine 111:785-99(1960)
- 28) TERASAKI, P.I., D.L. VREDEVOE und M.R. MICKEY
Serotyping for Homotransplantation. X Survival of
196 Grafted Kidneys Subsequent To Typing.
Transplantation 2 : 1057 (1967)
- 29) TERASAKI, P.I., M. KREISLER, M.P. MICKEY und D.P.S. SENGAR
Analysis of Histocompatibility Data from 1000
Kidney Transplants.
Vortrag auf dem III. Internationalen Kongress der
Transplantation Society Den Haag, 7.-11. 9. 1970
- 30) WILLIAMS, G.M., B. DE PLANQUE und W.H. GRAHAM
Participation of Antibodies in Acute Cardiac-allo-
graft Rejection in Man.
The New England Journal of Medicine 281:1145-49 (1969)
- 31) WILLIAMS, G.M., R.T. ROLLEY und D.M. HUME
A Comparison of Lymphocyte and Kidney Cell Typing
in Eleven Patients.
Surgical Forum 19 : 209-10 (1968)

D a n k s a g u n g

Frau Professor Dr. med. Hilde G ö t z
danke ich für die Einführung in die Thematik
dieser Arbeit sowie für ihre stets hilfsbereite
Unterstützung bei der Bewältigung theoretischer und
praktischer Probleme bei der Durchführung.

Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich
Frau Carola L e b e c k
für technische Hilfeleistung bei der
Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

geboren am 7. Februar 1939 in Berlin

Vater: Dr. jur. Kurt Klamroth
Bundesrichter

Mutter: Ilse Klamroth, geb. Loesener

Schulbildung: 8 Jahre Grundschule in Halberstadt/Harz
Nach Übersiedlung nach West-Berlin
5 Jahre am Gymnasium Steglitz
Abitur März 1958

Studium: Immatrikulation 1959 an der FU/Berlin
2 Semester Jurastudium
Ab 1960 Medizinstudium
Physikum April 1962
Klinische Semester ebenfalls an der
FU/Berlin
Staatsexamen Oktober 1965

Approbation: Mai 1968 nach Medizinalassistentenzeit
auf Inneren, Chirurgischen und Kinder-
abteilungen

Nach der Approbation Vertretung in
Allgemein- und Internen Praxen
Danach Assistenzarzt auf Orthopädischen,
Inneren und Chirurgischen Abteilungen
Zur Zeit Assistenzarzt am Städt. Krhs.
Wilmerdorf, Kinderklinik

Berufsziel: Praktischer Arzt

Verheiratet seit 1966

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

